

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923

THÈSE

N° 81

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Alexandre LUQUET

Né à Brémontier-Merval (Seine-Inférieure), le 17 septembre 1886

Pharmacien ancien interne des Hôpitaux de Paris

Licencié ès sciences

Quelques actions physiologiques

DU

Diglucoside-dioxydiamino-arsénobenzol

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine. 15

1923

18

81

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

18

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Alexandre LUQUET

Né à Brémontier-Merval (Seine-Inférieure), le 17 septembre 1886

Pharmacien ancien interne des Hôpitaux de Paris

Licencié ès sciences

Quelques actions physiologiques

DU

Diglucoside-dioxydiamino-arsénobenzol

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^o, ÉDITEURS

45, rue Racine. 15

1923

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET

PROFESSEURS

Anatomie.	MM. NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHEL
Physique médicale	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie.	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale.	LECENE
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène.	BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
	MARFAN
	NOBECOURT
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	CLAUDE
Clinique des maladies des enfants.	JEANSELME
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	TEISSIER
Clinique des maladies du système nerveux.	DELBET
Clinique des maladies contagieuses	LEJARS
Clinique chirurgicale	HARTMANN
	GOSSET
Clinique ophtalmologique	DE LAPPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BRINDEAU
	COUVELAIRE
	JEANNIN
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.	SEBILLEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL
Clinique propédeutique.	SERGENT

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	DUVOIR	LE LORIER	RETERER
ALGLAVE	FIESSINGER	LEMIERRE	RIBIERRE
BASSET	GARNIER	LEQUEUX	ROUSSY
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEREBoullet	ROUVIERE
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LERI	SCHWARTZ(A.)
BRANCA	GUENIOT	LEVY-SOLAL	STROHL
CAMUS	GUILLAIN	MATHIEU	TANON
CHAMPY	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHEVASSU	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CHIRAY	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
CLERC	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DEBRE	LANGLOIS	PHILIBERT	
DESMAREST	LARDENNOIS	RATHERY	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur BEZANCON

Médecin de l'hôpital Boucicaut
Membre de l'Académie de Médecine

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MM. le Docteur NAGEOTTE, médecin de l'Hospice de Bicêtre, professeur au Collège de France (Internat en Pharmacie).

le Docteur R. BENSAUDE, médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

le Docteur BERGE, médecin de l'Hôpital Broussais.

le Professeur GOSSET, chirurgien de la Salpêtrière.

le Professeur agrégé MAUCLAIRE, chirurgien de la Pitié.

le Docteur DEVRAIGNE, accoucheur de la Charité.

le Professeur MARFAN, médecin des Enfants-Assistés.

BERTHOUD, pharmacien-chef de l'Hospice de Bicêtre.

QUELQUES ACTIONS PHYSIOLOGIQUES

DU

DIGLUCOSIDE-DIOXYDIAMINO-ARSÉNOBENZOL

INTRODUCTION

L'arsénothérapie de la syphilis a fait des progrès depuis l'apparition du « 606 » d'Ehrlich en 1910. Aux premières préparations d'un emploi si délicat qu'il semblait réservé à un petit nombre de praticiens spécialisés, ont succédé des corps donnant des solutions injectables et d'une utilisation aussi simple que le cacodylate de soude ou l'huile camphrée.

Mais ces corps ne semblent pas avoir pleinement justifié toutes les espérances qu'on avait mises en eux. Leur nombre, d'autre part, augmente chaque jour, et dès maintenant, un choix judicieux s'impose au clinicien.

Il est un fait cependant désormais bien acquis : l'arsenic est un médicament spécifique de tout un groupe de maladies dues à des protozoaires plus ou moins voisins dans la classification zoologique (spirilles trypanosomes, etc.) parmi lesquels on peut ranger le tréponème pâle de Schaudinn. Il est possible qu'il ne soit pas le seul corps possédant une action parasiticide aussi intense ; peut-être même, n'est-il pas le plus efficace. Mais il a jusqu'ici, sur les autres, l'avantage d'un passé déjà long, qui a permis d'asseoir sa réputation sur des expériences nombreuses et solides (1). Il n'est pas exagéré de dire que peu de corps ont donné lieu à un aussi grand nombre de travaux et d'observations que l'arsenic, considéré au point de vue de son action sur les protozooses.

Les arsenicaux, à qui tout le monde reconnaît une puissante action antisiphilitique, sont cependant bien loin, encore à l'heure actuelle, de rallier tous les suffrages. Sans doute, la publicité un peu tapageuse faite en Allemagne autour des corps présentés par Ehrlich, n'a pas

1. Cf. Partie historique de cette thèse.

été tout à fait étrangère à la méfiance dont ils ont été l'objet dans la suite. Mais il faut bien reconnaître que leur emploi n'est pas exempt de tous risques. Les accidents dus aux arsénobenzènes sont, à la vérité, en nombre très restreint eu égard à l'énorme quantité d'injections pratiquées; mais ils déconcertent parfois le thérapeute, par la soudaineté de leur apparition et la gravité de leurs manifestations.

Est-ce une raison pour rayer définitivement l'arsenic de la médication antisypilitique. Beaucoup d'auteurs pensent que non, et récemment encore, M. Leredde (1) déclarait que les rares cas de mort qui sont signalés ne doivent pas faire tomber les médecins dans l'arsénophobie, ce qui entraverait la prophylaxie de la syphilis.

Les recherches actuelles doivent donc tendre à trouver un composé arsenical, qui, tout en conservant à l'arsenic ses propriétés spirillicides incontestables, mette le malade à l'abri de tout incident fâcheux. Déjà Jeanselme et Pomaret, en solubilisant la base du 606 ou amino-arsénophénol par le glucose, ont obtenu une préparation infiniment moins altérable que les arsenicaux utilisés jusqu'à ce jour, et de toxicité moindre.

Toutefois les essais cliniques relatifs à cette préparation, sont encore en trop petit nombre pour permettre de porter un jugement définitif.

Tout récemment, Aubry et Dormoy, en isolant de cette solution un corps chimiquement défini qu'ils ont obtenu à l'état pur, ont réalisé dans cette voie un très grand progrès. Ce corps, qui permet d'obtenir des solutions sans addition d'aucune substance étrangère, semble bien *à priori*, susceptible d'applications cliniques. Mais il était évidemment indispensable, avant d'entreprendre tout essai de cette nature, de s'assurer de ses propriétés physiologiques essentielles. Tel est l'objet de ce travail dans lequel j'ai plus particulièrement étudié la toxicité de ce composé, les lésions histologiques qu'il produit chez l'animal à dose mortelle, et son action sur les éléments du sang.

Avant de commencer cette étude, je tiens à remercier particulièrement les maîtres et amis qui m'ont guidé et conseillé au cours de mes études.

M. le professeur Bezançon a bien voulu m'autoriser à remplir pendant deux ans les fonctions de préparateur au laboratoire de bactériologie de la Faculté. Je lui en suis profondément reconnaissant et c'est pour moi un grand honneur auquel je suis particulièrement sensible, qu'il ait bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

M. le professeur agrégé Philibert a toujours été pour moi, non seu-

1. Leredde, Soc. fr. de Dermat. et Syph., 14 déc. 1922.

lement un maître indulgent et dévoué, mais encore un conseiller et un guide d'une inlassable bienveillance. Je garde un souvenir ému des heures passées à travailler à ses côtés pendant une partie de la guerre, dans un laboratoire d'armée. Il a bien voulu depuis, continuer à m'honorer de son amitié. Il ne s'étonnera pas de trouver ici un bien faible témoignage de mon affectueuse gratitude.

J'ai eu le privilège d'être au début de mes études pharmaceutiques, l'élève de M. le professeur agrégé Tiffeneau. Ses encouragements et ses conseils m'ont été bien souvent dans la suite, d'un grand secours et je lui dois trop, pour ne pas lui exprimer ici, tous mes sentiments de profonde et respectueuse reconnaissance.

M. le Dr Stodel, Maître de Conférences, m'a suggéré l'idée de cette thèse. Ses conseils éclairés ne m'ont jamais fait défaut au cours de ce travail, malgré le labeur incessant que lui donnaient ses fonctions ; je l'en remercie très vivement.

HISTORIQUE

Si des progrès considérables ont pu être réalisés ces temps derniers dans le traitement de la syphilis, il est incontestable qu'on le doit en partie aux méthodes de travail mises en œuvre pour lutter contre ce redoutable fléau social.

La guerre nous a bien souvent montré qu'on venait à bout de difficultés en apparence insurmontables, par une harmonieuse collaboration d'hommes, aux compétences variées. Il en a été ainsi pour le grave problème de la lutte antisypilitique, pour lequel une solution à brève échéance s'impose plus que jamais ; et c'est aux efforts combinés de savants à spécialisations différentes qu'on doit les résultats obtenus jusqu'à ce jour ; le clinicien observe et suit la maladie et les effets de la thérapeutique ; le laboratoire lui apporte une aide indispensable en s'efforçant de mesurer en quelque sorte, les progrès du mal ou les phases de l'amélioration ; le chimiste enfin, d'après les résultats obtenus, modifie les corps suivant les données de la chimiothérapie, et s'efforce de fournir pour la lutte, une arme de plus en plus active contre la maladie, et de moins en moins dangereuse pour le malade.

C'est sur les composés organiques de l'arsenic que s'est en majeure partie, porté l'effort de ces dernières années,

L'arsenic métalloïdique n'était pas connu des Anciens, et c'est l'orpiment — sulfure d'arsenic — que les Grecs et les Arabes désignent sous ce nom. Il semble avoir été entrevu par Paracelse, mais c'est le chimiste Brandt qui l'a surtout étudié en 1733.

Les Indiens passent pour avoir les premiers, utilisé l'acide arsénieux en médecine, et Slevogt aurait vulgarisé l'emploi de ce médicament sous la forme *Liqueur de Fowler*. Depuis, il a été, ainsi que l'arséniate de soude (*Liqueur de Pearson*, *liqueur de Boudin*) ouramment employé pour le traitement d'une série de maladies : maladies cutanées, rhumatisme aigu, tuberculose, diabète, asthme, cachexie palustre, etc.).

Mais ces corps sont doués de propriétés toxiques d'autant plus redoutables que leur assimilation par l'être vivant, est extrêmement rapide. Aussi, les chimistes, ont-ils longtemps cherché à obtenir un

composé arsenical assez peu toxique, pour que l'on puisse exploiter en thérapeutique, les actions bienfaisantes de l'arsenic.

Un grand progrès a été réalisé dans ce sens en 1899 par M. Armand Gauthier, professeur à la Faculté de Médecine de Paris. Ce savant effectua la première synthèse des composés arsenicaux organiques (méthylarsinates) et prouva « qu'on peut enlever à l'arsenic presque absolument sa nocivité, tout en lui conservant ses meilleures propriétés thérapeutiques » (1).

Cette découverte a une importance fondamentale qu'on ne saurait trop souligner : elle a ouvert la voie à une série de recherches et en particulier aux remarquables travaux du professeur Ehrlich qui devaient aboutir à l'emploi des arsénobenzènes dans la thérapeutique de la syphilis.

Ehrlich a exposé dans son livre sur « la chimiothérapie expérimentale des spirilloses » la succession de ses expériences, et déductions qui l'ont conduit à la découverte de « 606 ». Il ne me paraît pas inutile de les résumer succinctement ici.

Ses expériences primitives ont porté sur des animaux infectés par les trypanosomes. « Les parasites, dit-il, ne peuvent être détruits que par des corps présentant envers eux certaines affinités par des substances qu'ils sont capables de fixer (parasitotropes). » Pour expliquer cette action, il admet dans le protoplasme des trypanosomes la présence de groupements chimiques, de « chimiocepteurs » possédant des affinités particulières pour les corps d'un groupe donné et capables de les fixer. « J'ai pu ainsi démontrer que les arsenicaux sont absorbés par un arsénoccepteur susceptible de fixer l'arsenic à l'état trivalent sous lequel il se présente dans l'acide arsenieux ».

Remarquons que cette explication suppose la nécessité d'une *fixation histologique vraie* de l'arsenic sur le corps du parasite, et ainsi la puissance de diffusion du médicament dans l'organisme intervient comme une de ses propriétés fondamentales. Un noyau diffusible servant de support à une substance active, telle apparaît l'idée directrice d'Ehrlich à l'origine. Mais ces substances ne sont évidemment pas dépourvues d'action sur les tissus sains, elles sont « organotropes » d'où la nécessité d'utiliser des corps parasitotropes au maximum et organotropes au minimum.

Or, on connaissait déjà trois groupes de substances capables d'amener la guérison d'animaux inoculés par les trypanosomes.

I. — Le groupe des arsenicaux.

1. A. Gautier. Acad. de Méd., 8 nov. 1910 et Soc. médicale des Hôpitaux, 18 nov. 1910.

II. — Certaines couleurs de la série azotée : trypanrose, trypanbleu, trypanviolet.

III. — Certaines couleurs basiques dérivées du tryphénylméthane, parafuchsine, violet de méthyle, pyronine et autres.

Parmi ces composés, l'arsenic et plus particulièrement les dérivés de l'acide phénylarsinique ont paru tout de suite occuper une place prépondérante. En fait, l'activité de ce médicament dans le traitement de la syphilis était déjà connue de longue date. Fournier (1) rapporte que Ricord employait couramment la liqueur de Donovan ioduro-arsenico-hydrargyrique. Ces résultats ont été confirmés depuis par Mescherski (2), Milian (3) et bien d'autres auteurs qui ont reconnu aux composés arsenicaux minéraux, une action curative anti-syphilitique. Les eaux de la Bourboule, d'Uriage, stations réputées dans la cure de la syphilis, renferment de l'arsenic. Enfin, depuis longtemps, chez les spécifiques anémiés, on combinait volontiers la médication arsenicale aux médications hydrargyrique et iodurée.

Dans la voie expérimentale, Laveran montrait en 1903 l'action remarquablement efficace de l'acide arsénieux contre les trypanosomes, mais la tolérance de ce corps par les animaux inoculés était trop faible, pour qu'il put obtenir une guérison définitive. Deux auteurs anglais, Thomas et Breinl, eurent alors l'idée d'utiliser l'atoxyl (anilarsinate de soude) et montrèrent en 1905 la grande efficacité thérapeutique de ce corps dans les trypanosomoses.

A la suite de succès indiscutables obtenus dans la maladie du sommeil, et étant donné les rapports spécifiques existant entre les trypanosomes de cette dernière maladie et les tréponèmes de la syphilis, quelques thérapeutes essayèrent le traitement systématique de la spécificité par l'atoxyl. Lassar, par l'emploi de doses trop faibles n'eut pas de résultats probants, mais Salmon (4) fut plus heureux en l'employant à doses massives (0,50 à 0,75). Toutefois, des accidents nombreux (surtout névrites optiques suivies d'amaurose et troubles auditifs), dont un mortel, montrèrent qu'ici encore, la dose agissante était trop voisine de la limite de tolérance (5).

1. Fournier, *Bull. des séances de la Soc. de Dermatologie*, 4 juillet 1907, p. 371.

2. Mescherski, Congrès de médecins russes en mémoire de Pirogoff, 23 avril, 2 mai 1907.

3. Milian, Congrès français de Médecine, 1908, p. 47.

4. Salmon, *Soc. de Biologie*, 16 mars et 13 avril 1907.

5. On a pu se demander quels étaient dans ce corps et dans ses dérivés les rôles respectifs de l'As et du noyau benzène. Il semble bien que c'est à l'As qu'on doit à la fois la toxicité et l'action parasiticide. En effet, on ne connaît parmi les

L'atoxyl était connu depuis longtemps, puisque découvert par Béchamp en 1863, mais sa véritable formule n'était pas encore complètement élucidée. On le considérait comme une anilide de l'acide métarsinique, c'est-à-dire comme un corps dont la fonction amine était bloquée, et avait par suite perdu ses propriétés réactives. Il fallait abandonner cette série de corps qui avait cependant donné des résultats si encourageants et chercher dans une autre voie. Ehrlich eut le mérite d'établir la formule véritable de l'atoxyl et de montrer par des diazotations, qu'en réalité la fonction amine était libre. Cette constatation fondamentale (1) « ouvrait aux recherches chimiques et biologiques un vaste champ ». Elle a conduit son auteur à la découverte des arsénobenzènes. « Il ne restait dès lors, qu'à combiner les homologues et les dérivés les plus divers de ce produit, à expérimenter la valeur de chacun, et à essayer d'obtenir des corps possédant des qualités thérapeutiques de plus en plus parfaites ».

Ehrlich attire à plusieurs reprises l'attention sur le fait que ses essais lui ont toujours montré que c'est à la *molécule arsenicale trivalente* qu'il faut en dernier ressort attribuer la fonction spirillicide. Ainsi s'explique la copulation des deux noyaux benzéniques dans les corps actuellement employés.

D'autre part, parmi les matières colorantes utilisables, celles qui possèdent l'action la plus énergique ont un troisième groupe de substitution en position ortho « par rapport au groupe qui forme les sels ».

Or, parmi les corps essayés, les arsénophénols s'étaient montrés particulièrement efficaces.



Mais ils sont très instables, s'oxydent facilement et leur produit d'oxydation, l'acide oxyphénylarsinique est « extraordinairement caustique ». Il eut alors l'idée d'introduire un troisième groupe de substitution en position ortho par rapport au groupe OH. Le groupe N H^2 fut choisi comme représentant « un optimum au point de vue thérapeutique ». Telle est, d'après son auteur, la série des expériences et déductions qui devait aboutir au chlorhydrate de dioxydiamino-arsénobenzol ou 606, et à ses dérivés.

Salvarsan ou 606. — Quelle que soit la valeur thérapeutique

dérivés du benzène aucune substance exerçant une action appréciable sur la syphilis. Quant au noyau benzénique, son introduction dans la molécule semble en diminuer de façon notable la toxicité.

1. Ehrlich reconnaît en ces termes l'importance de cette notion. « En réalité la base du progrès que j'ai réalisé a été la découverte de la véritable constitution de l'atoxyl. »

exacte du 606 sur laquelle il semble difficile encore à l'heure actuelle de porter un jugement définitif, ce corps présentait deux graves inconvénients.

1° Son emploi exigeait des manipulations longues et délicates. Le 606 en effet se dissocie en solution diluée et les ions Cl mis en liberté donnent à la solution une acidité qui la rend impropre à l'injection. Si on alcalinise cette solution avec de la soude diluée, le Cl acide est d'abord neutralisé, et la base insoluble dans l'eau, précipite. Mais ce précipité est transitoire. Si on continue l'addition de NaOH, la base se redissout par formation de phénolate de soude et le moindre excès d'alcali risque de rendre la solution douloureuse et toxique. Or, la quantité de soude à ajouter pour dissoudre le corps est variable suivant les produits, si bien qu'un même échantillon entre les mains de plusieurs expérimentateurs risque bien de donner des résultats très différents. Telle est probablement l'origine de la discordance des résultats obtenus par les différents auteurs qui ont expérimenté sur le 606. Quoiqu'il en soit, cette opération chimique, longue et délicate, est restée en dépit de tous les perfectionnements apportés, très difficile à réaliser par le praticien au lit du malade.

2° On s'aperçut vite que le salvarsan était responsable d'un certain nombre d'accidents dont quelques-uns très graves. Sans entrer dans des détails qui dépasseraient le cadre de ce travail, j'indiquerai très sommairement, d'après l'étude qu'en a faite M. Gastou (1) dans un rapport à la Société de Médecine de Paris, la nature et la gravité de ces accidents. D'après cet auteur, on peut les classer à l'heure actuelle en :

1° Accidents immédiats ;

2° Accidents précoces ;

3° Accidents tardifs ;

1° *Accidents immédiats*. — Ils peuvent être locaux ou généraux. Les accidents locaux ne nous arrêterons pas : ils sont en général le résultat d'une faute opératoire ou d'une technique défectueuse.

Quant aux accidents immédiats généraux, ils portent surtout sur le système nerveux et en particulier le grand sympathique et le pneumogastrique, soit directement, soit par voie réflexe (Congestion, lypothymie, syncope, etc...). En général peu graves, ils sont par contre assez souvent le prélude des accidents précoces.

2° *Accidents précoces*. — Ils surviennent dans les quelques heures ou dans les deux ou trois jours qui suivent l'injection. Ce sont, par ordre de gravité : la céphalée persistante, les vomissements,

1. Gastou, Soc. de Méd. de Paris, 9 avril 1920.

la diarrhée, la courbature et les douleurs généralisées, les troubles cardiaques avec hypo ou hypertension et modifications du pouls, la fièvre, l'ictère et l'albuminurie, les éruptions cutanées, la crise nitritôide, l'apoplexie et la mort.

3^e *Accidents tardifs*. — Les accidents tardifs des arsénobenzènes se produisent dans les huit à quinze jours après la dernière injection et quelquefois plus tardivement. Ce sont la fièvre persistante, la céphalée, l'anémie, les troubles gastro-intestinaux, les érythrodermies, l'ictère bénin ou grave, les lésions organiques et viscérales, les neuro et méningo-récidives.

Entin, il existe des intolérants aux arsénobenzènes, et cette intolérance se traduit en dehors des réactions immédiates déjà signalées par un symptôme important : la fièvre.

Corps à chaînes latérales soufrées ou phosphorées. — Pour obvier à ces inconvénients et obtenir un corps donnant directement des solutions neutres, Ehrlich greffa sur la molécule du 606 une chaîne latérale méthylène sulfoxylate de soude et obtint ainsi le néo-salvarsan ou 914. L'introduction de ces corps dans la thérapeutique a vulgarisé ce nouveau médicament et de ce fait, le 606 a été en partie abandonné, sauf par quelques syphiligraphes qui l'emploient encore et même le préférèrent au 914 (1).

D'autres auteurs ont utilisé soit des chaînes soufrées différentes $= R - NH - CH_2 - SO_2 - Na$, type formaldéhyde sulfinique, soit des chaînes phosphorées, type phosphinique.

Si le néo-salvarsan a sur le 606 l'avantage d'une technique d'injection facile, il ne semble pas avoir supprimé tous les accidents dus aux arsénobenzènes.

Dès son apparition, Stuhmer (2) de Magdebourg constate que si les phénomènes vaso-moteurs et congestifs, et les troubles gastro-intestinaux font défaut ou sont très atténués, par contre la fièvre est fréquente, les érythèmes sont plus souvent observés qu'avec le 606. Wolf et Mulzer (3) signalent de la fièvre. Sur 30 cas, ils eurent quatorze fois de la céphalée, de la diarrhée et des vomissements abondants, quatre fois des érythèmes, deux fois de l'herpès labial, et une fois des incidents graves avec paraplégie et troubles de la sensibilité.

1. Queyrat, Soc. de Dermat. et Syphil., 8 mai 1919 ; Lacapère, *Traitement de la syphilis par les composés arsenicaux*. Masson, 1918.

2. Stuhmer, *Deutsche med. woch.*, t. XXXVIII, n° 21-23 mai 1912, p. 983-984.

3. Wolf et Mulzer, *Munch. med. woch.*, t. LIX, n° 3, 30 juillet 1912, p. 1706-1710.

Milian (1), après traitement de 532 malades déclare, que le salvarsan et le néosalvarsan donnent lieu aux mêmes accidents.

Depuis, cette notion est devenue banale et j'ai résumé plus haut un mémoire de M. Gastou sur les accidents dus aux arsénobenzènes sans distinction.

Dans ces conditions, est-il intéressant de maintenir les chaînes latérales sulfonées et quelle a été l'influence de leur addition à la molécule du 606 ?

Pour E. Simon, la chaîne formaldéhyde sulfite, prise isolément, n'est pas toxique.

D'après Pomaret (2), qui s'est spécialement attaché à l'étude de cette question, l'efficacité thérapeutique des arsénobenzènes serait due à des produits d'oxydation toxiques, mais spirillicides, qui prennent naissance plus particulièrement à la suite des injections intra-musculaires. Or, « les chaînes latérales, par suite de leurs propriétés réductrices s'opposent au processus d'oxydation », et par là même, diminuent l'action curative du médicament. En outre, elles rendent les injections douloureuses car « elles contiennent du formol combiné hydrolysable *in situ* ». Elles sont donc un mauvais solvant de la base 606, qui par ailleurs représente le seul élément vraiment actif.

Le diglucoside dioxydiaminoarsénobenzène. — Les recherches de Pomaret en vue de solubiliser cette base sans addition d'éléments nocifs, ont abouti à la préparation 132, qui n'est autre que la base aminoarsénophénol solubilisée et stabilisée par addition de sirop de glucose concentré.

Cette préparation extrêmement peu toxique pour l'animal, puisque par voie intraveineuse le lapin supporte 0 gr. 15 à 0 gr. 16 par kilo soit la correspondance de 0 gr. 30 à 0 gr. 32 de néosalvarsan, est particulièrement efficace dans la spirillose des poules et la syphilis expérimentale du lapin (2).

Des essais cliniques actuellement en cours, il semble résulter qu'elle possède une activité thérapeutique au moins aussi grande que celle des autres arsénobenzènes.

Pourquoi donc l'aminoarsénophénol (corps 532 d'Ehrlich) reconnu par cet auteur, extrêmement actif mais inutilisable à cause de sa grande toxicité, devient-il aussi facilement maniable en solution glucosée ? Pomaret s'est ainsi posé cette question (2).

« S'agit-il du simple phénomène physique de la solution ou d'une solubilisation par action chimique s'exerçant entre les fonctions aldé-

1. Milian, Soc. fr. de Dermat et Syphiligr., 5 déc. 1912.

2. Pomaret, *Presse médicale*, 11 février 1922.

hydriques de ces sucres et les fonctions OH ou NH² de la base amino-arsénopohénol? On ne peut résoudre cette question à l'aide des données actuelles en matière de composés arsenicaux ».

Or, il s'agit en fait, d'un composé de glucose et d'arsénobenzol, corps chimiquement défini, isolé par Aubry et Dormoy, plus pur que tous les arsénobenzènes à chaînes latérales soufrées connus jusqu'à ce jour, puisqu'il contient en fait son poids théorique d'As. Il permet d'obtenir des solutions de composition définie et exemptes d'impuretés.

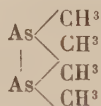
C'est pourquoi il m'a paru intéressant d'étudier d'abord ses propriétés physiologiques et c'est l'exposé de quelques-unes de ces propriétés qui fait l'objet de ce travail.

ÉTUDE CHIMIQUE DU DIGLUCOSIDE DIOXYDIAMINOARSENOBENZOL

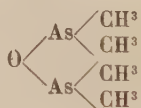
Les dérivés organiques de l'arsenic employés en médecine sont empruntés aux deux grands groupes de la chimie organique : la série grasse et la série aromatique.

1^o Dérivés de la série grasse

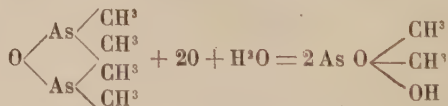
En distillant de l'anhydride arsénieux en présence d'acétate de potassium, le chimiste Cadet obtint en 1760 un mélange liquide connu depuis sous le nom de *liqueur fumante de Cadet* et dont la partie essentielle qui n'est autre que la cacodyle, peut être représentée par la formule :



Ce composé très oxydable à l'air donne aisément de l'oxyde de cacodyle

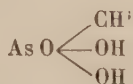


qui peut être lui-même considéré comme l'anhydride de l'acide cacodylique ou diméthylarsinique découvert par Bunsen en 1837.



Son sel de soude est couramment employé en thérapeutique.

Le corps identique, mais avec substitution d'un seul radical méthyl dans la molécule, a été découvert par Boeyer en 1868. C'est l'acide méthylarsinique.



dont le sel de soude est connu et utilisé sous le nom d'*arrhénal*.

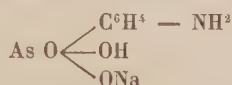
Pour établir un lien entre ces différents corps et les dérivés minéraux de l'arsenic, disons tout de suite qu'ils peuvent être considérés comme des dérivés de l'acide arsénique dans lesquels un ou plusieurs oxydriles auraient été remplacés par le radical *méthyl*.

Cacodylates et arrhéнал sont à peu près les seuls représentants des composés arsenicaux de la série grasse utilisés en médecine. Aux doses thérapeutiques, ils se sont montrés peu efficaces contre les trypanosomes et les spirochætoses.

2^e Dérivés de la série aromatique

Rien ne s'opposait *à priori*, à ce qu'on substituât aux groupes OH de l'acide arsénique des groupements à noyau benzénique au lieu de radicaux CH³.

En faisant agir dans certaines conditions l'acide arsénique sur la phénylamine ou aniline, on obtient l'acide p. aminophénylarsinique découvert par Bechamp en 1863 et dont le sel de soude est l'atoxyl.

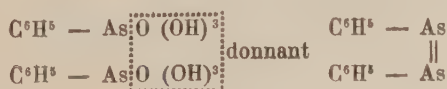


Nous avons vu que ce corps s'était montré remarquablement actif dans les trypanosomoses, en particulier dans la maladie du sommeil et même dans la syphilis, mais qu'il avait dû être abandonné à la suite d'accidents consécutifs à son emploi.

En fait, tous les corps à noyaux de substitution benzéniques se sont montrés plus ou moins actifs, et si les arsénobenzènes et leurs dérivés sont le plus communément utilisés aujourd'hui, c'est que pour ces corps, le rapport de la dose curative à la dose tolérée est notablement plus élevé que pour les corps voisins essayés.

La constitution chimique des arsénobenzènes est assez complexe. Disons tout de suite, pour éviter une confusion de mots, que le corps connu sous le nom « d'arsénobenzol » est en réalité le « dichlorhydrate de dioxydiamino-arsénobenzène.

L'arsénobenzène proprement dit existe cependant. Pour la commodité de l'exposition il peut être considéré comme résultant d'une combinaison de deux molécules d'acide arsénique et de deux molécules de benzène, avec élimination de tous les éléments oxygénés.



Or, on sait qu'il existe un groupe de corps azotés caractérisés par deux atomes d'azote unis par une double liaison, la troisième valence étant satisfaite par un radical carburé quelconque, gras ou aromatique. Ces corps, dont la formule générale est



sont des *azoïques*.

Les arsénobenzènes sont des azoïques dans lesquels l'azote a été remplacé par l'arsenic, et on a créé pour eux, par analogie le nom d'arsénoïques.

Notons en passant, que parmi les matières colorantes dérivées des azoïques, quelques-unes se sont montrées efficaces dans les trypanosomoses.

J'ai insisté précédemment sur les raisons qui ont amené Ehrlich à greffer sur la molécule arsénobenzène type, une fonction phénol, et une fonction amine en position ortho par rapport à cette fonction phénol. Le corps ainsi obtenu ou dioxydiamino-arsénobenzol.



est en quelque sorte la base du 606. Il est insoluble dans l'eau; et les différents corps actuellement employés représentent les résultats des tentatives faites pour le solubiliser.

Deux faits importants sont à retenir à propos de la constitution chimique des arsénobenzènes.

1° L'atome d'arsenic n'étant pas saturé, a tendance à revenir à la forme pentavalente.

2° Ces corps sont dépourvus d'oxygène, exception faite pour l'O phénolique qui, fixé sur le noyau benzol ne modifie en aucune façon les propriétés de l'atome As.

Il en résulte que la molécule d'arsénobenzène est éminemment instable. A l'air libre, elle fixe l'O par ouverture de la double liaison, et les produits d'oxydation ainsi formés sont particulièrement toxiques. C'est pour cette raison qu'on maintient les dérivés de ce corps, en ampoules scellées sous gaz inerte (azote ou acide carbonique). Même au cours de la fabrication, qui exige des manipulations compliquées et délicates, il faut constamment, à partir de la conjugaison des deux noyaux benzéniques maintenir le produit à l'abri du contact de l'air. Sans ces précautions, il se produirait une série de corps oxydés plus ou moins toxiques.

Le pouvoir réducteur de l'arsenic trivalent et son instabilité ont été souvent d'autre part, mis en avant pour expliquer ses propriétés thérapeutiques parasitocides.

Pour rendre soluble et par suite facilement utilisable, la base active précédemment décrite, on a greffé sur les fonctions *amine* de la molécule, différents radicaux acides.

1^o *Acide chlorhydrique*. — Le corps ainsi obtenu est le dichlorhydrate de dioxydiaminoarsénobenzol (1).



Nous avons vu que l'emploi de ce corps nécessitait une technique assez délicate. Il y avait donc lieu de chercher un autre dérivé qui, tout en gardant les propriétés curatives du noyau fondamental, ne possédât point cet inconvénient.

2^o *Chânes latérales soufrées*. — Le corps créé par Ehrlich comme devant répondre à ces conditions, est le résultat de la condensation de la base avec du formaldéhyde sulfoxylate de soude



C'est le dioxydiaminoarsénobenzèneméthylène sulfoxylate de soude (2).

Ce corps, quoiqu'on fasse, n'est jamais obtenu pur et ne renferme jamais son poids théorique d'arsenic. Il est vraisemblablement accompagné d'une proportion, du reste très variable, de composés mal connus sur la nocivité desquels on n'est pas exactement fixé.

On emploie aussi actuellement un corps obtenu par addition d'une chaîne latérale plus oxygénée, le formaldéhyde bisulfite de soude, c'est le dioxydiaminoarsénobenzol formaldéhyde sulfite de soude (3).

3^o *Chaîne phosphorée*. — L'addition d'une chaîne phosphinique greffée sur la fonction amine permet également de solubiliser la base et fournit un corps actuellement utilisé en thérapeutique (4).

4^o *Glucose*. — Les radicaux acides ne sont pas les seuls qui soient susceptibles de solubiliser le noyau fondamental « arsénobenzol ». Nous avons vu que Pomaret avait réalisé la solution de ce corps, au moyen d'un sirop de glucose concentré et qu'Aubry et Dormoy avaient récemment isolé de cette solution, un glucoside arsenical. Ce corps, dont j'étudie au cours de ce travail quelques caractères physiologiques,

1. Salvarsan, 606, arsénobenzol, Tréparsénan, Rhodarsan, etc.

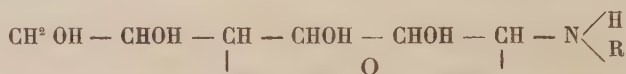
2. Néosalvarsan, 914, névarsénobenzol, néotréparsénan, etc.

3. Sulfarsénol.

4. Galyl.

a fait l'objet de la part des auteurs précités, d'une communication à l'Académie des Sciences (1), qui précise ses propriétés et sa constitution chimique.

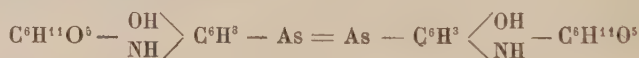
S'inspirant des travaux de Schiff qui a le premier montré que le glucose donne avec l'aniline un composé défini, de Sokorin, Marchlewski, etc., qui ont établi que les divers corps obtenus par l'action du glucose sur les amines aromatiques sont de véritables glucosides de formule générale



ils ont essayé de faire réagir le glucose sur les fonctions amines du 606, pensant ainsi obtenir soit un monoglucoside de formule,



soit un diglucoside de formule



En fait, ils ont obtenu une poudre jaune claire microcristalline, très légère, très soluble dans l'eau et présentant les propriétés suivantes :

Pouvoir rotatoire. — Ce composé est lévogyre. En solution aqueuse.

$$\alpha_D = -560^\circ (\alpha = -560^\circ; V = 100; l = 2; p = 0.50.000)$$

Hydrolyse. — Le produit s'hydrolyse lentement en solution aqueuse. En vingt jours il s'en détruit plus de 60 0/0; il est à remarquer que la base arsenicale insoluble dans l'eau ne se précipite de la solution que vers la fin de l'hydrolyse. Tout se passe comme si le diglucoside donnait d'abord naissance à une molécule de glucose et à une molécule de monoglucoside, lequel s'hydrolyserait à son tour en glucose et dioxydiaminoarsénobenzol. En présence d'acide minéral cette hydrolyse s'effectue beaucoup plus rapidement même à la température du laboratoire; on en suit aisément la progression au polarimètre. Si l'on effectue l'hydrolyse au moyen de l'acide sulfurique dilué, la base arsenicale passe à l'état de sulfate insoluble dans l'eau.

Stabilisation du glucoside. — L'addition à la solution des produits de l'hydrolyse, pratiquement de glucose, retarde considérablement son dédoublement.

1. Aubry et Dormoy, Comptes rendus. Ac. des Sciences, 6 novembre 1922.

Analyse. — Les résultats de l'analyse élémentaire correspondent à la composition d'un diglucoside. Il en est de même des résultats de l'hydrolyse en solution sulfurique suivis au polarimètre.

Constitution chimique. — Aubry et Dormoy n'ont pu l'établir de façon rigoureuse. Ils envisagent les deux hypothèses : fixation du glucose sur les fonctions amines, fixation sur les fonctions phénols. « Il n'est pas non plus rigoureusement impossible que l'on soit en présence d'un complexe analogue à ceux que donne l'arsénobenzène avec divers composés minéraux. » Ils penchent plutôt vers l'hypothèse de la fixation sur l'azote.

Nous retiendrons de cet exposé :

1° Qu'il existe une combinaison définie d'une molécule d'arsénobenzène avec deux molécules de glucose. Le corps ainsi obtenu, est sensiblement pur, ainsi qu'en témoigne l'analyse élémentaire.

2° Ce corps, dont la constitution chimique exacte n'a pu encore être précisée est peu stable en solution aqueuse. Mais en ajoutant un excès de glucose à la solution, on peut dans la pratique retarder considérablement l'hydrolyse.

Notons maintenant quelques-unes des propriétés physiologiques de ce nouveau glucoside arsenical.

ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DU DIGLUCOSIDE-DIOXYDIAMINOARSÉNOBENZÈNE

La toxicité, telle qu'elle est comprise dans ce travail, représente le poids de substance tolérée par kilogramme, avec survie pratiquement indéfinie de l'animal. Cette définition qui paraît celle adoptée par la plupart des auteurs, est indispensable à préciser dès maintenant, pour éviter toute erreur d'interprétation.

En effet d'une part, certains animaux, bien qu'ayant survécu ont présenté au cours des expériences un état maladif accompagné d'amaigrissement ; d'autre part, on sait que les arsénobenzènes employés à des doses extrêmement éloignées de la dose mortelle provoquent cependant des accidents et sont, par conséquent toxiques au sens rigoureux du mot.

Le lapin et le cobaye ont été choisis comme animaux d'épreuve au cours de ces essais. D'après Queyrat (1) le lapin manquerait de sensibilité vis-à-vis des arsénobenzènes, et serait un réactif insuffisant. Cet auteur a proposé le cheval ou le chien. En fait, pour des raisons faciles à comprendre, c'est le lapin qui a le plus souvent servi aux essais de toxicité et les résultats exposés ci-dessous sont par cela même comparables à ceux des auteurs.

Je m'étais borné à étudier la toxicité comparée en injection intraveineuse et sous-cutanée ; chemin faisant, je me suis aperçu que la toxicité intramusculaire différerait à la fois de l'une et de l'autre, et j'ai été ainsi amené à en faire une étude plus approfondie.

Enfin, j'ai considéré comme admis, les résultats obtenus par les auteurs avec le salvarsan dont l'emploi est aujourd'hui assez restreint. Ces résultats sont du reste comme nous le verrons, très semblables. Mes essais ont donc porté sur la toxicité comparée du glucodioxydiaminoarsénobenzène et du 914 (2).

1. Queyrat, Soc. méd. des Hôp., 29 avril 1921.

2. Le 914 dont je me suis servi est le néotrèparsénan des Laboratoires Clin. MM. Comar ont mis généreusement à ma disposition tous les produits coûteux et de préparation difficile dont j'ai eu besoin au cours de cette étude ; ils m'ont largement ouvert leur laboratoire de recherches où j'ai trouvé d'excellents éléments de travail. Je leur en exprime ici, mes très sincères remerciements.

Injection intraveineuse

1° *Salvarsan*. — La dose tolérée de salvarsan par kilogramme de lapin en injection intraveineuse est d'après Castelli (1) de 0 gr. 10, Schreiber (2) de Magdebourg indique 0 gr. 08.

Des essais assez nombreux faits au laboratoire, il résulte que les lapins supportaient couramment 0 gr. 10 et 0 gr. 12 par kilo.

Ces résultats assez comparables montrent que les difficultés signalées plus haut relatives à l'emploi de ce corps, ne paraissent pas avoir une grande influence sur la toxicité immédiate. Castelli mentionne cependant que les essais de Mlle Leupold ont démontré que la toxicité augmente si l'on dépasse la quantité nécessaire de soude caustique.

2° *Néosalvarsan* — La modification apportée à la molécule 606 par addition d'une chaîne latérale influe-t-elle sur la toxicité du nouveau corps ainsi formé ? Il était logique pour répondre à cette question d'étudier la toxicité propre de cette chaîne. Les expériences de Castelli à ce sujet ont montré que le formaldéhyde sulfoxylate de soude pouvait être introduit par la voie intraveineuse chez le lapin, à la dose de 1 gr. 37 par kilogramme sans inconvénient.

Quant à la toxicité du néosalvarsan, les résultats mentionnés dans la littérature sont ici plus dissemblables.

Pour Ehrlich (3) la dose toxique chez le lapin serait de 0 gr. 03 contrairement à certains auteurs qui ont trouvé 0 gr. 07. Ces chiffres probablement rapportés à l'arsenic correspondraient pour une teneur moyenne de 20 0/0 à 0 gr. 15 et 0 gr. 35.

Schreiber (4) signale que le lapin tolère 0 gr. 20.

C'est également le résultat trouvé par Kersten (5) alors que Milian (5) fixe à 0 gr. 13 la dose limite.

Au contraire, Castelli déclare que la plupart des animaux injectés par lui ont supporté 0 gr. 30 par kilogramme sans inconvénients ; mais il n'a obtenu ces résultats qu'en prenant deux précautions capitales :

1° Employer de l'eau fraîchement distillée ;

2° Adopter une technique pouvant prévenir et empêcher l'oxydation du néosalvarsan.

1. Castelli, *Zeitschrift für Chemotherapie*, t. I, fasc. 3, 1921.

2. Schreiber, *Munch. med. Woch.*, t. LX, n° 17, 23 avril 1912.

3. Ehrlich, XVII^e Congrès international des Sciences médicales. Londres, 6-12 août 1913.

4. Schreiber, *loc. cit.*

5. In Hudelo-Montlaur et Bodineau, Soc. fr. de Dermatologie et Syphiligraphie, 6 juin 1912.

Cette seconde précaution est pour lui primordiale, et comme il donne à ce sujet des précisions qui, encore à l'heure actuelle, ne manquent pas d'intérêt, je crois devoir reproduire les passages essentiels de son travail relatif à cette question :

« Le professeur Ehrlich a déjà mis en évidence qu'une solution de néosalvarsan exposée à l'air devient beaucoup plus vite toxique qu'une même solution de salvarsan.

« D'après les essais de Mlle Leupold une souris de 15 grammes supporte aisément par voie intraveineuse une solution fraîche de néosalvarsan contenant 0 gr. 003625. Si celle-ci est exposée pendant deux heures à l'air dans un récipient à large ouverture, une souris du même poids ne supporte plus que 0 gr. 000945 de néosalvarsan par voie intraveineuse.

La toxicité du néosalvarsan est devenue par l'exposition à l'air pendant deux heures, six fois plus grande.

« Le produit d'oxydation est également très toxique pour le lapin et il se produit déjà lorsque la solution reste exposée *quelques minutes* à l'air.

« A l'appui de ce fait, je puis citer que les essais de toxicité faits à la façon habituelle en dissolvant le néosalvarsan dans une solution qui était transvasée, ensuite versée dans une burette, et aspirée dans la seringue m'ont toujours donné une toxicité de 0 gr 08 par kilogramme. Une dose supérieure amenait toujours un état maladif de l'animal : manque d'appétit, diarrhée, et une mort prématurée.

Plus loin ;

« En soustrayant la solution à tout contact de l'air, 0 gr. 30 de salvarsan sont toujours tolérés ; les solutions restées pendant *10 minutes* au contact de l'air n'étaient tolérées qu'à raison de 0 gr. 20 par kilogramme. La dose de 0 gr. 30 et 0 gr. 25 injectée dans la veine *immédiatement* après la préparation, si elle est aspirée dans une seringue devient déjà toxique par l'air avec lequel elles est entrée en contact et produit la mort des animaux. C'est ainsi qu'on peut expliquer la diversité des résultats trouvés par les auteurs. »

Castelli n'hésite pas à conclure :

« Je crois que la plupart des inconvénients du néosalvarsan signalés par les praticiens résultent de phénomènes d'oxydation que le néosalvarsan avait subis avant l'injection, transformation que l'on ne peut pas constater à sa première phase, ni à l'aspect (1) ni par une réaction de la solution.

Les essais exposés ci-dessus montrent qu'il faut prendre dans la pratique les plus grandes précautions pour soustraire le néosalvarsan à une oxydation rapide. *Il serait tout ce qu'il y a de plus dangereux de préparer une solution mère destinée à être injectée à plusieurs sujets traités consécutivement.* »

Et l'auteur décrit un appareillage spécial qu'il a constamment

1. En fait, après une demi-heure d'exposition à l'air libre, il se produit déjà avec certains échantillons un brunissement en surface de la solution, témoin du processus d'oxydation.

employé dans ses essais de toxicité, destiné à éviter l'oxydation du néosalvarsan.

En face de ces données dont on ne tient peut être pas toujours assez compte dans la pratique, il convient de placer les résultats expérimentaux indiqués par Aubry et Dormoy concernant le gluco-dioxy-diaminoarsénobenzol.

Ces auteurs ont trouvé que le corps en solution aqueuse s'hydrolysait lentement et qu'une période de *vingt jours* était nécessaire pour en détruire une proportion de 60 0/0. De plus, en solution glucosée concentrée cette hydrolyse se trouve considérablement retardée : c'est-à-dire que dans les conditions habituelles de l'emploi thérapeutique, on pourrait n'en pas tenir compte.

Je n'ai pas employé d'appareil spécial au cours de ces essais, mais j'ai toujours pris soin de dissoudre le corps aussi vite que possible, et d'introduire le liquide dans la seringue aussitôt que la solution était complète, en poussant le piston de façon à éviter le plus possible le contact de l'air.

Ce faisant, je me suis simplement placé dans les meilleures conditions de la pratique journalière.

La solution a été injectée à la concentration de 1 p. 20 à la vitesse moyenne de 2 cmc. 5 à 3 centimètres cubes par minute.

Le glucoside a été employé indifféremment soit en solution aqueuse simple, soit en solution glucosée, les deux méthodes ayant toujours donné des résultats identiques.

Des expériences en série ayant montré que les animaux qui résistent à l'épreuve pendant dix jours, ont le plus souvent, dans la suite une survie indéfinie, j'ai, pour cette raison, adopté cette durée de dix jours comme limite maxima, permettant de juger de la toxicité.

Le tableau ci-dessous résume les expériences :

DOSE par Kg. d'animal	POIDS en Kg.	DATES des expériences	GLUCOSIDE	914
0 gr. 15	2 kg. 440 2 kg. 360	2 oct. 1922 —	Survie	Survie Survie
0 gr. 20	2 kg. 210 2 kg. 370 2 kg. 550 2 kg. 660	26 déc. 1922 22 déc. 1922		Mort en 7 jours Mort en 3 jours Survie
0 gr. 25	2 kg. 475 2 kg. 750 1 kg. 070 1 kg. 050 1 kg. 180			— — — — —
0 gr. 35	2 kg. 785 2 kg. 950	20 oct. 1922 28 oct. 1922		Mort en 5 jours
0 gr. 40	3 kg. 3 kg. 400 1 kg. 370 1 kg. 750	25 sept. 1922 27 sept. 1922 27 sept. 1922 27 sept. 1922	Survie — —	Mort dans la nuit
0 gr. 55	2 kg. 400 2 kg. 350	18 oct. 1922 18 oct. 1922	Survie —	
0 gr. 60	1 kg. 410	27 sept. 1922	Survie	
0 gr. 65	2 kg. 100	18 oct. 1922	Mort en 8 jours	
0 gr. 70	3 kg. 100	23 oct. 1922	Mort en 8 jours	
0 gr. 80	1 kg. 540	28 sept. 1922	Mort en 2 jours	

Les doses indiquées correspondent à une même teneur en arsenic dans les deux cas et les résultats sont par conséquent comparables.

La simple lecture de ce tableau montre que :

1° 914. — A la dose de 0 gr. 25 par kilogramme la plupart des animaux supportent l'épreuve.

Au-dessous, la survie est constante.

Il ne s'agissait là somme toute que d'une vérification pour laquelle il m'a paru inutile de sacrifier un plus grand nombre d'animaux, la plupart des auteurs étant comme nous l'avons vu à peu près d'accord sur cette limite.

2° Glucoside. — Avec le glucoside, par contre, j'ai pu injecter 0 gr. 40, 0 gr. 55 et même 0 gr. 60 par kilogramme d'animal, avec survie. A 0 gr. 65 et au delà, j'ai eu constamment la mort.

Il semble donc bien, qu'en injection intraveineuse chez le lapin, le nouveau composé arsenical soit à teneur égale en arsenic, au moins deux fois moins toxique que le dérivé méthylène sulfoxyaté de soude.

Remarquons aussi en passant, qu'en cas de mort des animaux, il semble qu'il y ait une sorte de proportionnalité inverse entre la dose

injectée et le temps de survie. Ce phénomène s'est du reste maintenu dans les grandes lignes, au cours des expériences suivantes.

Injection sous-cutanée

Certains auteurs, entre autres Minet de Lille ont préconisé l'emploi du néosalvarsan en injections sous-cutanées ou intra-musculaires. A plusieurs reprises, Milian (1) s'est élevé contre cette méthode « qui ne donne qu'une sécurité illusoire et peut causer les mêmes accidents que la voie intraveineuse ». Aussi l'étude de la toxicité sous-cutanée comparée du 914 et du glucosipe m'a-t-elle paru trouver ici sa place.

Castelli a trouvé d'une façon générale que la toxicité du néosalvarsan augmentait assez fortement, lorsqu'on injecte ce produit sous la peau.

C'est ainsi que pour la souris, il deviendrait par cette voie plus toxique que le salvarsan en injection intraveineuse.

Pour le lapin, la dose tolérée ne serait que de 0 gr. 15, c'est-à-dire la moitié de la dose tolérée par voie intraveineuse.

Je dois dire que les résultats de mes expériences ne sont nullement en accord avec ceux de cet auteur, ainsi que le montre le tableau ci-dessous :

DOSE par kg. d'animal	POIDS en kg.	DATES des expériences	GLUCOSIDE	914
0 gr. 25	2 k. 330	2 nov. 1922	Survie	Survie
0 gr. 35	2 k. 330	9 nov. 1922		Survie
	2 k. 430	9 nov. 1922		—
	1 k. 870	20 nov. 1922	Mort en 6 jours	Survie
0 gr. 40	1 k. 920	2 nov. 1922		Mort en 2 jours 1/2
	2 k. 380	2 nov. 1922		
0 gr. 45	1 k. 380	20 nov. 1922	Mort en 4 j. 1/2	Mort en 2 jours 1/2
	3 k. 070	14 déc. 1922		
0 gr. 50	1 k. 870	2 nov. 1922	Survie	
0 gr. 55	2 k. 330	18 oct. 1922	Mort en 4 jours	
	2 k. 230	20 nov. 1922	Mort en 3 j. 1/2	
0 gr. 65	2 k. 070	18 oct. 1922	Mort en 1 j. 1/2	

On y peut lire que plusieurs lapins ont supporté jusqu'à 0 gr. 40 de 914 en solution injectée sous la peau (alors que la dose limite intraveineuse est de 0 gr. 20 à 0 gr. 25).

1. Milian, Soc. méd. des Hôp., 22 avril 1921, 3 février 1922.

L'augmentation de toxicité en passant par la voie cutanée s'est par contre nettement manifestée pour le glucoside. Ce dernier qui a été toléré à la dose de 0 gr. 60 en injection intraveineuse, tue encore l'animal à 0 gr. 40 par voie cutanée et il faut descendre à 0 gr. 35 pour avoir la survie ; de sorte que, par suite d'évolutions inverses dans la toxicité, les doses tolérées par voie cutanée se trouvent être sensiblement les mêmes pour le 914 et le glucoside.

Injection intramusculaire

En ce qui concerne les injections intramusculaires le résumé des expériences a été consigné dans le tableau ci-dessous :

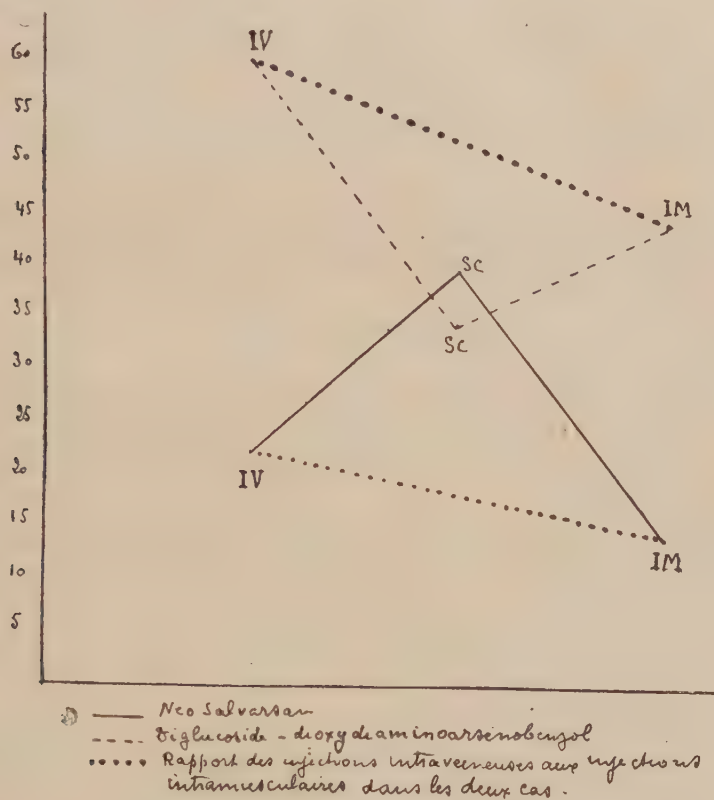
DOSE par Kg. d'animal	POIDS en Kg.	DATES des expériences	GLUCOSIDE	914
0 gr. 15	1 kg. 590	14 déc. 1922		Survie
0 gr. 20	2 kg.	14 déc. 1922		Mort en 2 jours
0 gr. 25	2 kg. 200	14 déc. 1922		Mort en 1 j. 1/2
	1 kg. 840	30 nov. 1922		Mort en 3 jours
0 gr. 35	3 kg. 350	9 déc. 1922	Survie	
	1 kg. 140	9 déc. 1922		Mort en 6 heures
0 gr. 40	1 kg. 570	14 déc. 1922	Survie	
0 gr. 45	1 kg. 520	14 déc. 1922	Survie	
	1 kg. 510	25 nov. 1922		Mort 1/4 d'heure après l'injection
0 gr. 50	1 kg. 570	14 déc. 1922	Mort en 9 jours	
0 gr. 55	1 kg. 340	25 nov. 1922	Mort en 1 j. 1/2	
0 gr. 70	Cobaye			
	0 kg. 420	13 oct. 1922	Mort dans la nuit	
1 gr.	Cobaye	13 oct. 1922		
	0 kg. 430			

On voit tout de suite que les résultats sont extrêmement différents pour les deux corps.

La limite de tolérance est de 0 gr. 45 par kilogramme pour le glucoside alors qu'elle s'abaisse à 0 gr. 15 pour le néosalvarsan.

On remarquera également que ces chiffres limites sont légèrement inférieurs à ceux de la toxicité par voie intraveineuse (0 gr. 60 pour le glucoside et 0 gr. 20 à 0 gr. 25 pour le 914), mais les écarts me paraissent ici trop faibles, étant donné le petit nombre d'expériences pour que j'en puisse tirer des conclusions fermes.

Dans le graphique ci-dessous qui résume tous ces faits, j'ai indiqué seulement les doses tolérées par kilogramme de lapin avec survie par les trois voies d'introduction, intraveineuse, sous-cutanée, et intramusculaire.



On voit que pour le néosalvarsan la dose tolérée par le lapin est beaucoup plus forte en injection sous-cutanée qu'en intraveineuse, et légèrement plus forte en intraveineuse qu'en intramusculaire.

Au contraire pour le glucoside le lapin s'accommode beaucoup mieux de l'injection intraveineuse que de l'injection sous-cutanée et la dose tolérée en intramusculaire est aussi un peu plus faible qu'en intraveineuse.

Il y a du reste parallélisme entre l'augmentation légère de toxicité dans les deux cas, en passant de la voie intraveineuse à la voie intramusculaire.

LÉSIONS HISTOLOGIQUES
APRÈS INTOXICATION AIGUE
PAR LE
GLUCO-DIOXYDIAMINO-ARSENOBENZÈNE

Les lésions le plus anciennement étudiées ont trait naturellement à l'empoisonnement par l'arsenic minéral et plus spécialement par l'anhydride arsénieux.

Il convient à ce point de vue, de distinguer l'intoxication aiguë et l'intoxication chronique.

Dans l'intoxication aiguë, on note l'injection et la tuméfaction des muqueuses stomacale et intestinale lorsque le poison a été ingéré.

Le foie est augmenté de volume et la dégénérescence graisseuse des cellules est constante.

Les reins sont congestionnés ; les lésions les plus marquées portent sur l'épithélium des tubes contournés qui est en dégénérescence granulo-graisseuse ; souvent, on rencontre dans un certain nombre de tubes urinaires des cylindres granuleux et des cylindres fibrineux.

La congestion des poumons est intense : on a noté une fois des foyers d'apoplexie pulmonaire.

Quant à l'anatomie pathologique de l'intoxication chronique par l'arsenic, elle est moins bien connue, et son intérêt réside surtout dans la momification des cadavres particulièrement étudiée par J. Leclercq (1).

Les observations relatives aux lésions survenues à la suite de cas de mort par arsénobenzènes ne sont pas très nombreuses.

Legrand (2) a observé à l'autopsie, chez une femme qui mourut avec des symptômes typhiques, après avoir reçu six injections de 0 gr. 06 de calomel et une injection de salvarsan de 0 gr. 40 ; une néphrite aiguë intense, de la congestion et de l'œdème du poulmon droit, de l'entérite ulcéreuse étendue à la plus grande partie du gros intestin.

Dans le cas rapporté par Sambuc et Beaujean (3) ce sont encore des

1. J. Leclercq, *Recherches expérimentales sur la putréfaction. De l'influence de l'arsenic sur la décomposition cadavérique*. Lille, 1910.

2. Legrand, Soc. d'anat. path. de Bruxelles, 1912.

3. Sambuc et Beaujean, *Bulletin de la Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, t. 1V, n° 9, nov. 1913.

ulcérations intestinales qui ont retenu surtout l'attention des auteurs. Elles étaient particulièrement nombreuses dans la partie moyenne de l'iléon et du côlon transverse, peu profondes cependant et n'intéressant guère que la muqueuse.

Louise Pearce et Wade H. Brown (1) ont étudié spécialement l'action des composés arsenicaux sur le rein. Ils distinguent comme pour les néphrites deux gros types de reins : le rein rouge et le rein blanc. Les lésions frapperaient à la fois les tubes et les vaisseaux ; elles dépendraient de la constitution chimique du corps injecté.

Des coupes pratiquées sur les viscères de deux lapins sacrifiés quelques jours après avoir reçu une dose massive de glucoside et de 914, m'ont permis de me rendre compte des lésions survenant à la suite d'intoxication aiguë par ces deux composés.

Le premier lapin a reçu en injection sous-cutanée 0 gr. 50 de néosalvarsan par kilogramme ; le second lapin a reçu par la même voie, une dose à peu près équivalente de glucoside, soit 0 gr. 60 par kilogramme. Le premier a été sacrifié deux jours et le second quatre jours après l'injection. Il s'agit donc bien en réalité de lésions consécutives à une intoxication aiguë.

Des fragments de foie, de poumon et de rein ont été prélevés et des coupes en série ont été faites sur ces différents viscères.

1^{er} LAPIN INJECTÉ AVEC LE NÉOSALVARSAN. — A l'autopsie, on note au lieu de l'injection un décollement des tissus avec infiltration sur une surface un peu plus large qu'une pièce de cinq francs. Toute cette étendue est colorée en jaune soufre. Les organes sont fortement congestionnés.

Poumon. — Un grand nombre d'alvéoles sont remplies d'exsudat fibrineux contenant de nombreuses hématies ; d'autres sont complètement bourrées de globules rouges. Il y a des zones atelectasiées et dans certaines parties des foyers hémorragiques constituant de véritables infarctus. Très peu de poumon sain.

Foie. — Les travées cellulaires sont fortement écartées par suite de la dilatation de capillaires bourrés d'hématies.

Rein. — Ce sont de véritables lésions de néphrite aiguë. Les glomérules sont bourrés, de façon évidemment exagérée, de globules rouges. Certains tubes sécréteurs ont leurs lumières obstruées par des cellules de desquamation ; d'autres ont leurs cavités occupées par des cylindres hyalins et granuleux dont les coupes apparaissent en tous sens sur la préparation. Il y a des hémorragies interstitielles.

1. Louise Pearce et Wade H. Brown, *The journal of experimental medicine*, 1^{er} nov. 1913.

2^o LAPIN INJECTÉ AVEC LE GLUCOSIDE. — Les lésions sont assez semblables aux précédentes, mais infiniment moins prononcées. C'est ainsi que dans les coupes de poumon, on note une proportion notable de tissu sain ; certaines alvéoles sont rompues créant de véritables lésions d'emphysème, témoins des efforts faits par l'animal pour respirer.

Le foie est nettement moins congestionné.

Dans le rein, les glomérules sont encore bourrés d'hématies mais les cylindres ont à peu près disparu ; l'épithélium des tubes sécréteurs est de-ci de-là, légèrement desquamé. En somme, les lésions sont surtout des lésions congestives.

J'ai, d'autre part, injecté dans les muscles de la région externe de la cuisse à trois cobayes : 0 gr. 15, 0 gr. 30 et 0 gr. 45 de glucoside. Les animaux ayant été sacrifiés le lendemain, des coupes en série ont été faites dans le muscle au lieu de l'injection. Elles ont montré que, même aux doses élevées les fibres musculaires étaient histologiquement intactes.

ACTION DES ARSÉNOBENZÈNES SUR LE SANG

1° Salvarsan et néosalvarsan

Lorsqu'on introduit directement une substance dans le système circulatoire, il importe avant tout de s'assurer qu'elle n'exerce pas d'action nocive sur le sang. La question était ici d'autant plus importante que différents auteurs ont déjà mis en évidence des altérations sanguines ou vasculaires consécutives à l'emploi des arsénobenzènes. On connaissait déjà du reste les purpuras survenant au cours des intoxications chroniques par l'As.

Les premières recherches portèrent naturellement sur le chlorhydrate de dioxydiaminoarsénobenzol (606) et dès 1912, Lévy-Bing, Dureux et Dogny (1) constataient après injection intraveineuse de ce corps, une diminution passagère des hématies avec retour au taux habituel de la période secondaire « sans que jamais il se soit produit une amélioration de l'anémie préexistante ». Ils mentionnent en outre une leucocytose modérée avec formule variable : généralement polynucléose ou éosinophilie aussitôt après l'injection et plus tard mononucléose avec myélocytes ; la teneur en hémoglobine n'ayant pas paru modifiée, la résistance globulaire minima étant diminuée, la résistance maxima étant augmentée.

M. Maeke (2) a dans l'ensemble, confirmé ces résultats.

Pour Sicard et Marcel Bloch (3), il y aurait une hyperglobulie constante souvent considérable se manifestant rapidement, durant plusieurs jours, alors que l'équilibre leucocytaire se maintient sans variations appréciables.

1. Lévy-Bing, Dureux et Dogny, *Annales des mal. vén.*, t. VII, n° 5, mars 1912, p. 321-337.

2. M. Maeke, *Comparaison des résultats obtenus par l'injection intraveineuse des solutions acides ou alcalines de dioxydiaminoarsénobenzol*. New-York, *Médical Journal*, 21 oct. 1914.

3. Sicard et Marcel Bloch, *Soc. Biologie*, 24 déc. 1910.

Telles sont aussi les conclusions de Thévenot et Brissaud (1) qui voient le nombre des hématies se relever dans la majorité des cas au bout de quinze jours ; de Sabrazes et Dubourg (2) pour qui la polyglobulie serait manifeste trois jours après l'injection ; de Ferramini (3) qui rapporte un certain nombre d'expériences *in vitro* et *in vivo* ; ces dernières étant faites sur le chien.

In vitro, la solution de 606 ne détruit ni n'altère les globules même à doses élevées.

Les injections à doses ordinaires paraissent avoir une action stimulante sur l'hématogénèse surtout lors de la régénération sanguine consécutive à la saignée, et le nombre des globules augmente beaucoup plus vite que le taux de l'hémoglobine. Quant à la résistance des globules rouges et blancs, à la coagulabilité et à l'alcalinité du sang, elles ne seraient pas modifiées par les injections de salvarsan, du moins chez les individus sains.

Parmi les auteurs qui n'ont observé après l'injection de 606 aucune modification du nombre ni de la forme des hématies, citons Fleig (4), Jeanselme et Touraine (5), G. Schwaer (6) qui ont expérimenté sur l'homme ; Jakimoff (7) sur les singes et les rats sains ou infectés par *spirocheeta Duttoni* ou *trypanosoma Gambiense*.

Mathieu-Pierre Weill et Guenot (8) dans une revue d'ensemble sur ce sujet, constatent à juste titre que les conclusions des différents auteurs sont souvent « discordantes ». Pour eux le nombre des hématies diminue dans les premiers quarts d'heure, pour revenir au taux normal une heure après. Trois heures après l'injection, il y a souvent polyglobulie. En tout cas, aux doses thérapeutiques, le salvarsan ne serait pas hémolytique.

1. Thévenot et Brissaud, *Modification des globules sanguins après injection de salvarsan*. Congrès français de Médecine interne Lyon, oct. 1911.

2. Sabrazes et Dubourg, *Lésions appelant un traitement chirurgical guéries par le 606 d'Ehrlich chez les syphilitiques*. Nouvelles recherches sur la pression sanguine et sur les modifications des éléments du sang (*Gaz. hebdomadaire des Sc. méd. de Bordeaux*, 23 et 30 juillet 1911).

3. Ferramini, *Reforma medica*, n° 39, 40, 41, 25 sept., 2 et 9 oct. 1911.

4. Fleig, *Sur les injections intraveineuses acides solubles et intramusculaires neutres de dioxydiaminoarsénobenzol* (*Montpellier médical*, 1911, n° 47, 48, 49, 21, 23, 24, 25 et 52).

5. Jeanselme et Touraine, *le Salvarsan dans l'organisme* (*Gaz. des Hôp.*, 12 déc. 1911, n° 141, p. 20).

6. Schwaer, *Einwirkung des Salvarsan auf die Zelligen Elemente des Blutes* (*Munch. med. woch.*, 1912, n° 9).

7. Jakimoff, *Influence de l'arsénobenzol sur la formule leucocytaire du sang* (*Annales de l'Institut Pasteur*, 25 mai 1911).

8. Mathieu, Pierre Weill et Louis Guenot, *Press. méd.*, 7 janv. 1914.

Doit-on attribuer une pareille discordance dans les conclusions aux difficultés d'emploi du salvarsan dont l'alcalinisation, variable avec les échantillons, et probablement aussi avec les expérimentateurs, ne permettrait pas une comparaison rigoureuse des résultats ? C'est possible. En tout cas, les conclusions relatives à l'action sur le sang du néosalvarsan sont dans l'ensemble plus concordantes.

Dès 1913, dans une communication à l'Académie des Sciences (séance du 24 février) Dalimier signalait que le néosalvarsan (qui nous a servi dans cette étude de terme de comparaison) possédait une action hémolysante très nette et une action réductrice puissante sur l'oxyhémoglobine. Il ajoutait même qu'il y avait lieu de préférer le 606 au néosalvarsan, l'adjonction du groupe sulfoxyde ne se traduisant que par des inconvénients au point de vue pratique : et il recommandait de s'en méfier plus particulièrement chez les malades anémiés atteints d'ictère hémolytique ou de fragilité globulaire.

Cet abaissement du nombre des hématies a été maintes fois signalé depuis. En particulier Langevin, Brulé et André Pierre-Marie (1) ont publié à ce sujet leurs résultats portant sur un très grand nombre d'examenés concernant plus de 350 malades, dont certains ont eu plus de 200 numérations globulaires. Ils concluent eux aussi à un abaissement transitoire du nombre des globules rouges, abaissement si fréquent, qu'au dire des auteurs, « bien peu de malades échappent à cette section anémisante ».

En fait, l'hypoglobulie apparaît toujours à quelque période ; mais elle peut persister plus ou moins longtemps. Elle n'est du reste nullement proportionnelle à la quantité de médicament injecté, et varie avec les sujets.

La diminution est notable, fréquemment de l'ordre de un million ; et la réparation globulaire s'effectue le plus souvent en six jours. Certains malades cependant gardent une hypoglobulie manifeste pendant tout le traitement ; hypoglobulie qui peut même aboutir à des anémies assez accentuées et assez durables. Aussi est-il bon de laisser entre chaque injection un intervalle *minimum* de six jours. Quant à la formule hémoleucocytaire, elle ne paraît pas sensiblement modifiée. J'ai rapporté avec quelque détail cette observation parce qu'elle a l'intérêt primordial de porter sur un très grand nombre d'examenés ; ses conclusions sont à peu de choses près, conformes à celles de mes propres expériences.

En résumé, nous voyons que l'action du salvarsan sur le sang a été

1. Langevin, Brulé et André Pierre-Marie, Soc. méd. des Hôp., 22 déc. 1916.

diversement interprétée par les auteurs, probablement à cause des difficultés d'expérimentation.

Pour le néosalvarsan, l'abaissement des hématies est en général admis avec réparation sanguine ultérieure dans la grande majorité des cas.

II. — Action comparée du 914 et du diglucosidedioxydiaminoarsénobenzène

Il était intéressant de se rendre compte comment se comporterait à cet égard le nouveau composé, combinaison d'une molécule de salvarsan et de 2 molécules de glucose; et, comme il fallait un terme de comparaison, j'ai pour les raisons déjà indiquées, choisi le néosalvarsan.

Mes essais ont été faits sur le lapin, pour la commodité des examens en série; après injection intraveineuse soit à dose thérapeutique (0 gr. 015 par kgr.) pour nous rapprocher des conditions de la pratique journalière, et dans ce cas, j'ai effectué chaque semaine une nouvelle injection semblable, soit à dose subtoxique pour voir s'il y avait proportionnalité entre la quantité injectée et les phénomènes constatés.

La durée des essais a été d'environ un mois.

J'ai consigné dans les tableaux ci-dessous quelques résultats de mon cahier d'expériences qui donnent une idée moyenne exacte des phénomènes observés.

Les lapins auxquels ils correspondent pesaient respectivement 2 kgr. 370 (glucoside) et 2 kgr. 310 (914) avant toute injection, et leur poids est resté sensiblement le même, pendant toute la durée des essais.

914

MOMENT DE L'INJECTION	HÉMATIES	LEUCOCYTES
Avant	5.424.000	7.600
Injection de 0 g. 015 par kg.		
(25 oct. 1922)		
1/2 heure après	4.016.000	8.400
1 heure après	4.184.000	9.600
2 heures après	4.288.000	10.600
6 heures après	4.128.000	6.800
12 heures après	3.604.000	7.400
24 heures après	3.660.000	6.800
2 jours après	7.509.000	6.400
3 jours après	8.184.000	9.400
6 jours après	4.018.000	5.800
9 jours après	4.375.000	5.800
Nouvelle injection semblable		
(2 nov. 1922)		
2 heures après	4.382.480	5.200
6 heures après	4.028.000	3.600
24 heures après	6.150.000	6.200
2 jours après	3.561.000	8.000
7 jours après	3.869.000	4.200
Nouvelle injection semblable		
(9 nov. 1922)		
4 heures après	3.631.000	4.600
4 jours après	5.773.000	6.400
5 jours après	4.057.000	4.200
6 jours après	4.037.440	4.400
7 jours après	3.850.000	4.800

Glucoside

MOMENT DE L'INJECTION	HÉMATIES	LEUCOCYTES
Avant	3.840.000	6.200
Injection de 0 gr. 015 par kg.		
(25 oct. 1922)		
1/2 heure après	3.488.000	5.800
1 heure après	3.320.000	4.600
2 heures après	3.656.000	4.800
6 heures après	4.603.000	9.600
12 heures après		
24 heures après	6.845.000	4.000
2 jours après	4.385.000	3.600
6 jours après		
9 jours après	4.186.000	5.800
Nouvelle injection semblable		
(2 nov. 1922)		
2 heures après	4.365.000	11.800
6 heures après	4.910.000	3.400
24 heures après	4.622.000	4.800
2 jours après	4.325.000	6.400
6 jours après	6.547.000	3.400
7 jours après	3.522.000	11.000
Nouvelle injection semblable		
(9 nov. 1922)		
4 heures après	3.948.000	4.800
4 jours après	3.372.000	5.400
5 jours après	3.452.000	6.800
6 jours après	3.252.000	6.200
7 jours après	3.149.000	6.400
8 jours après	4.611.000	7.000
9 jours après	3.224.000	4.600

I. — HÉMATIES

La lecture de ces tableaux montre que dans ces conditions :

Néosalvarsan

1^o Il se produit une demi-heure après l'injection une diminution toujours considérable du nombre des hématies ; dans le cas rapporté elle a dépassé un million ;

2^o Cet état s'est maintenu pendant plus de douze heures, puis le nombre des globules a augmenté progressivement et trois jours après l'injection il avait sensiblement doublé ;

3^o Cette hyperglobulie a été de courte durée et le nombre des hématies s'est vite abaissé au taux d'anémie immédiatement consécutive à l'injection ; en tout cas à un taux notablement inférieur au point de départ (4.128.000 au lieu de 5.244.000) ;

4^o Pendant toute la durée des essais la quantité des globules rouges s'est maintenue à ce taux inférieur : elle n'a pas paru s'abaisser après chaque nouvelle injection qui a été immédiatement suivie d'une hyperglobulie transitoire, de plus en plus faible du reste.

Diglycoside dioxydiaminoarsénobenzol

1^o Il se produit une demi-heure après l'injection une diminution des hématies qui dans le cas rapporté a été de moins de 400.000 et qui pourrait être considérée comme de l'ordre des erreurs d'expériences, n'était sa persistance au cours des essais ;

2^o Six heures après l'injection, le nombre des hématies commençait déjà à augmenter et vingt-quatre heures après il y avait polyglobulie manifeste ;

3^o Cette polyglobulie a été de courte durée puisque quarante-huit heures après l'injection le nombre des hématies s'est abaissé à un taux au moins égal à celui du point de départ ;

4^o Pendant toute la durée des essais la quantité des globules rouges est restée normale. Elle ne s'est point abaissée après chaque nouvelle injection qui a été suivie d'une très faible hyperglobulie.

En résumé, si la marche générale des phénomènes a été la même dans les deux cas, leur intensité a été différente ; avec le glucoside, l'abaissement du nombre des hématies n'a été que de 400.000 (au lieu de 1.500.000) ; l'hyperglobulie compensatrice a commencé presque aussitôt et pendant toute la durée des essais, le taux s'est maintenu à un niveau égal et même supérieur à celui du point de départ, alors que pour le 914, l'anémie est demeurée persistante.

Le tableau suivant montre les résultats obtenus à dose subtoxique (0 gr. 15 par kilogramme).

Néosalvarsan

MOMENT DE LA NUMÉRATION	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS
Avant l'injection	4 224.000	7.200
Injection de 0 gr. 15 par kg. (2 oct. 1922)		
4 heures après l'injection	3.600.000	166.000
24 heures après l'injection	4.168.000	5.600
15 jours après l'injection	4.392.000	6.600
Nouvelle injection (17 oct. 1922)		
4 heures après l'infection	4.264.000	8.400
24 heures après l'injection	3.848.000	10.600

Glucoside

Avant l'injection	4.080.000	6.200
Injection de 0 gr. 15 par kg. (2 oct. 1922)		
15 heures après l'injection	3.200.000	6.000
24 heures après l'injection	3.236.000	8.000
15 jours après l'injection	3.736.000	10.400
Nouvelle injection (17 oct. 1922)		
4 heures après l'injection	3.384.000	5.200
24 heures après l'injection	3.440.000	9.400

Ici, la mort accidentelle des animaux en expérience ne m'a pas permis de suivre les essais avec la même rigueur que précédemment. Notons cependant dans les deux cas une anémie consécutive à l'injection, plutôt moindre que pour l'injection à dose thérapeutique, ce qui montre bien, ainsi que l'ont constaté les auteurs (1) que l'action sur le sang n'est nullement proportionnelle à la dose injectée.

1. Langevin, Brulé et André Pierre-Marie, *loc. cit.*

J'ajouterai qu'au cours de ces expériences, les variations de l'hémoglobine mesurée, soit par le Tallqvist, soit par le Gower-Sahli, ont toujours paru suivre celles des hématies, et je n'ai d'autre part, à aucun moment constaté d'anisocytose ni de poikilocytose.

II. — LEUCOCYTES

Nous avons vu que la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître que la formule leucocytaire n'est guère modifiée au cours des injections d'arsénobenzènes. Tout au plus certains d'entre eux (Lévy-Bing, Durieux et Dogny) parlent-ils d'une leucocytose modérée.

A ces résultats en quelque sorte normaux, il est intéressant d'opposer quatre cas de réactions après l'emploi d'arsénobenzol dont un suivi de mort, rapportés par H. Moore et Foley de Baltimore (1).

Chez le premier malade, qui eut seulement du prurit, les auteurs notèrent une diminution des polynucléaires neutrophiles avec légère augmentation des éosinophiles et grands lymphocytes, une basophilie diffuse des hématies.

Chez le deuxième malade, le symptôme prédominant fut un rash ; il y eut une leucopénie très marquée et des lésions du sang en général du même ordre que les précédentes ; mais plus accentuées.

Chez le troisième malade, les auteurs notèrent de l'anémie ; une leucopénie intense portant surtout sur les polynucléaires neutrophiles. Les éosinophiles et les basophiles par contre étaient notablement augmentés.

Le quatrième malade mourut avec une anémie et une leucopénie extrêmes.

En résumé, chez ces quatre malades les lésions portèrent sur tous les éléments figurés du sang avec ou sans signe de réparation globulaire suivant la gravité des cas.

Au point de vue expérimental, Grevet, Drouin et Caillard (2) ont étudié quelques réactions leucocytaires consécutives aux injections intraveineuses de diverses substances chez le lapin. Ces auteurs ont injecté du chlorure de sodium, de l'iodure de potassium, du chlorure de didyme, du didyme colloïdal, de l'électrargol non sabilisé, etc..., pour voir dans quelle mesure les modifications leucocytaires consé-

1. H. Moore et Foley, *Archives of dermatology and syphiligraphy*. Chicago, t. I, n° 1, janvier 1920.

2. H. Grevet, H. Drouin et M. Caillard, *Gaz. des Hôp.*, n° 33, 3 et 5 mai 1922, p. 549.

cultives aux injections intraveineuses sont influencées par l'état physique et par la nature chimique du produit injecté. Leurs conclusions sont les suivantes :

1° Les solutions vraies injectées dans les veines donnent d'emblée une leucocytose dont la forme varie suivant la nature du produit employé;

2° Les colloïdes agissent d'abord en fonction de leur état physique en déterminant une leucopénie avec polynucléose relative, et ensuite en fonction de leur nature chimique, la leucocytose affectant un type variable selon le colloïde utilisé.

Il m'a paru intéressant d'étudier les variations leucocytaires consécutives aux injections de diglucosidedioxydiaminoarsénobenzol, corps à poids moléculaire élevé, voisin de ceux qui sont susceptibles de donner des solutions colloïdales. Conformément à la méthode suivie au cours de ce travail, ces variations ont été étudiées comparative-ment avec celles du 914.

A dose médicamenteuse, on constate pour le néosalvarsan une légère leucocytose transitoire qui ne s'est pas renouvelée au cours des injections suivantes ; pour le glucoside une faible leucopénie lors de la première injection et au contraire une faible leucocytose lors de la seconde. Disons tout de suite que ces variations ne dépassent pas le cadre de la physiologie normale et ne paraissent pas pouvoir être interprétées utilement, et concluons avec les auteurs que dans ces conditions la formule leucocytaire ne paraît pas sensiblement modifiée dans aucun des deux cas.

A dose subtoxique (0 gr. 15 par Kg), la première injection a été en général suivie d'une leucocytose assez nette (16.600 au lieu de 7.200) pour le néosalvarsan, leucocytose qui a toujours fait défaut dans le cas du glucoside.

Cette leucocytose était d'autre part accompagnée d'une inversion de la formule leucocytaire. Par exemple :

Avant l'injection :		Polynucléaires.	61	Mononucléaires.	39
4 heures après l'injection :	—	—	44	—	56
24 — — — —	—	—	23	—	77

Modification de la coagulation sanguine

Pour le salvarsan, MM. Lévy-Bing, Duroeux et Dogny constatent une diminution du pouvoir de la coagulabilité dans les trente-six heures qui suivent la première injection.

D'après Ferradini, au contraire, la coagulabilité ne serait pas modi-

fiée chez les individus sains. On sait d'autre part, que Flandin et Tzanck (1) ont montré que l'addition d'une très faible dose d'arsénobenzol (0 gr. 10 de novarsénobenzol par litre) au moment de la saignée, rend le sang incoagulable *in vitro*. Ces auteurs ont même proposé d'utiliser pratiquement cette propriété au laboratoire ou en clinique.

J'ai cherché à établir comment agissait à ce point de vue, *in vivo*, comparativement le 914 et le glucoside et j'ai, chez deux lapins A et B, mesuré le temps de coagulation avant l'injection. Voici les chiffres trouvés dans trois épreuves successives :

Lapin A	Lapin B
5 à 7' — 8 à 10' — 8 à 9'	6 à 7' — 6 à 8' — 7 à 8'

puis j'ai injecté au lapin A, 0 gr. 015 de néosalvarsan par Kg — au lapin B, la même quantité de glucoside et, mesurant à nouveau les temps de coagulation ; une demi-heure, une heure et vingt-quatre heures après l'injection, j'ai trouvé en moyenne les chiffres suivants :

	Lapin A	Lapin B
1/2 heure après. . . .	9 à 10'	6 à 8'
1 — — —	10 à 11'	7 à 8'
24 — — —	10 à 11'	7 à 0'

qui montrent que dans ces conditions, le temps de coagulation n'a pas été sensiblement modifié.

1. Flandin et Tzanck, Soc. fr. de Dermat. et Syphil., 10 nov. 1921.

CONCLUSIONS

I. — Il existe une combinaison définie d'une molécule de dioxydiaminoarsénobenzol avec deux molécules de glucose (diglucoside-dioxydiaminoarsénobenzol).

Ce corps, véritable glucoside arsenical, se présente sous la forme d'une poudre jaune, microcristalline, soluble dans l'eau et déviant fortement à gauche la lumière polarisée. Il est sensiblement pur ainsi qu'on témoigne l'analyse élémentaire. Il s'hydrolyse lentement en solution aqueuse; mais en ajoutant un excès de glucose à la solution, on peut dans la pratique retarder considérablement sa destruction.

II. — Le diglucoside-dioxydiaminoarsénobenzol est plus de deux fois moins toxique que le néosalvarsan à teneur égale en arsenic en injection intraveineuse chez le lapin, la dose tolérée étant de 0 gr. 50 à 0 gr. 60 par kilogramme d'animal, au lieu de 0 gr. 20 à 0 gr. 25 pour le 914.

La dose supportée par le lapin est moindre en injection sous-cutanée (0 gr. 35) qu'en injection intraveineuse et aussi un peu moindre en intramusculaire (0. 45) qu'en intraveineuse.

III. — Les essais toxicologiques faits dans les mêmes conditions avec le néosalvarsan, ont montré qu'en injection intraveineuse chez le lapin ce corps est nettement plus toxique qu'en injection sous-cutanée (dose tolérée : 0 gr. 40) et légèrement moins toxique qu'en intramusculaire (0 gr. 15).

IV. — Les lésions histologiques constatées chez le lapin après intoxication aiguë par le 914 et le glucodioxydiaminoarsénobenzol sont du même ordre dans les deux cas, mais infiniment moins accentuées pour le second corps que pour le premier. Ce sont surtout des lésions congestives.

Pour le poumon on note aussi des lésions d'alvéolite fibrineuse et d'emphysème.

Pour le rein, des lésions de néphrite aiguë avec cylindres granuleux et hyalins qui, en particulier, sont fort rares dans l'empoisonnement par le glucoside arsenical.

V. — Les deux corps ont toujours provoqué dans la demi-heure

qui a suivi l'injection intraveineuse chez le lapin, une diminution du nombre des hématies. Cette anémie, qui est sensiblement moindre avec le glucoside qu'avec le 914 n'est nullement proportionnelle à la quantité injectée ; elle s'est montrée parfois plus intense à dose médicamenteuse qu'à dose subtoxique.

Le retour à la normale a été immédiat avec le glucoside en dépit d'injections répétées à peu près chaque semaine, alors qu'il n'était pas encore obtenu au bout de trois semaines avec le néosalvarsan.

La formule hémoleucocytaire n'a été que peu modifiée dans les deux cas.

Il en a été de même du temps de coagulation étudié à plusieurs reprises pendant les vingt-quatre heures qui suivaient l'injection intraveineuse à dose médicamenteuse chez le lapin.

Vu : le Président de la thèse,

BEZANÇON

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

P. APPEL

BIBLIOGRAPHIE

- Abelin (J.).* — Munch. med. Woch., t. LVIII, 15 août 1914.
- Aubry et Dormoy.* — Sur un glucoside arsenical : le diglucosidedioxy-diaminoarsénobenzol (Ac. des Sciences, 6 nov. 1922).
- Balzer.* — Les inject. de néosalvarsan en solution glucosée (Soc. méd. des Hôp., 9 janv. 1917).
- Soc. frg. de Dermat. et Syphil., 13 nov. 1919.
- Berturelli.* — Sur l'emploi des inj. intramusculaires de salvarsan (Ann. des mal. vén., août 1913).
- Bourget (M.).* — Sur l'élimination des sels arsenicaux introduits dans le sang (Soc. vaudoise de médecine, 28 nov. 1912).
- Burnier (R.).* — Ann. des mal. vén., sept. 1912.
- Burzi.* — L'action du salvarsan sur l'appareil cardio-vasculaire (Riforma medica, 16 mars 1912).
- Castelli.* — Zeitschrift für Chemotherapie, t. I, fasc. 3, 1912.
- Chauffard et Grigant.* — De la stabilité des différents composés arsenicaux et en particulier de l'hectine et de l'arsénobenzol vis-à-vis des agents réducteurs (Soc. méd. des Hôp., 18 nov. 1910).
- Dalimier.* — Action des composés arsenicaux organiques (606 et néosalvarsan) sur l'hémoglobine du sang (C. R. Ac. des Sciences, 24 fév. 1913).
- Ehrlich.* — La chimiothérapie expérimentale des spirilloles. Trad. par Emery. Paris, 1911.
- Congrès international des Sciences médicales. Londres, 6-12 août 1913.
- Emery.* — Soc. franç. de Derm. et Syphil., 2 mai 1912.
- Ferramini.* — Recherches expérimentales sur l'action pharmacologique de salvarsan (Riforma medica, nos 39-40-41, 25 sept., 2 et 9 oct. 1911).
- Flandin et Tzanck.* — Action anticoagulante des injections intraveineuses d'arsénobenzènes (Soc. Biologie, 22 janv. 1921 et Soc. fr. de Dermat. et Syphil., 10 nov. 1921).
- Fleig.* — Toxicité du salvarsan. Thèse Montpellier, 1914.
- Foucar et Stokes.* — Les effets du traitement anti-syphilitique dans les anémies graves (The american journal of the medical Sciences. Philadelphie-New-York, t. CLXII, n° 5, nov. 1921).
- Fournier.* — Soc. Dermat. et Syphil., 4 juillet 1907.
- Gastou.* — Les accidents des arsénobenzols (Soc. de Méd. de Paris, 22 avril 1920).
- Gautier (A.).* — Sur l'activité des nouveaux arsenicaux organiques (Ac. de Médec. 8 nov. 1910 et Soc. méd. des hôp., 18 nov. 1910).
- Goldmann.* — Paralysie bilatérale du facial et de l'auditif après le salvarsan (Wien. Klin. Woch., t. XXV, n° 11, 14 mars 1912).

- Gougerot*. — A propos des accidents des arsénobenzols (Soc. de Méd. de Paris, 11 juin 1920).
- Grenet, Drouin et Caillard*. — Gaz. des Hôp., n° 35,3 et 5 mai 1921.
- Greven*. — Munch. med. Woch., n° 40, 4 oct. 1910.
- Hahn et Fahr*. — Contribution à l'étude des lésions provoquées par l'arsénobenzol (Munch. med. Woch., n° 43, 22 oct. 1920).
- Hudelo-Montlaur et Bodineau*. — Recherches cliniques et expérimentales sur le néosalvarsan (Soc. fr. de Dermat. et Syphil., 6 juin 1912).
- Jakimoff*. — Ann. de l'Institut Pasteur, 25 mai 1911.
- Jeanselme, Vernes, Bertrand (Raoul) et Bloch (M.)*. — Les localisations de l'arsenic dans les viscères après injections de 606 (Presse médicale, 1913, p. 857).
- Jeanselme et Bongrand*. — Mode d'élimination de certains composés arsenicaux (Soc. méd. des Hôp., 18 nov. 1910).
- Jeanselme et Pomaret*. — Recherches expérimentales sur une nouvelle préparation organoarsenicale injectable par voie intramusculaire (Ac. de Méd., 2 nov. 1921).
- Jeanselme et Touraine*. — Le salvarsan dans l'organisme (Gaz. des Hôp., 12 déc. 1911).
- Kyrle (J.)*. — Mediz. Klin., t. X, n° 9.
- Lacapère*. — La réaction congestive locale dans le traitement de la syphilis par les composés arsenicaux (Presse médicale, 13 mai 1918).
- Lacapère et Laurent*. — Le traitement de la syphilis par les composés arsenicaux Paris, 1922.
- Langevin*. — Accidents graves épileptiformes et délirants dus au néosalvarsan (Soc. méd. des Hôpitaux, 5 mai 1916).
- Langevin, Brûlé et Pierre-Marie (André)*. — Anémies transitoires au cours du traitement de la syphilis par le néosalvarsan (Soc. méd. des Hôpitaux, 22 déc. 1916).
- Legrand*. — Soc. d'Anat. path. de Bruxelles, juin 1912.
- Leredde et Drouet*. — La crise hémoclasique (nitritoïde) de l'arsénobenzol (Gaz. des Hôpitaux, t. XCXIII, n° 105, 14 et 16 déc. 1920).
- Leredde*. — Soc. fr. de Derm. et Syphil., 14 déc. 1922.
- Levaditi et Tivort*. — Mode d'action du 606 sur les tréponèmes et les lésions syphilitiques (Soc. de Biologie, 24 déc. 1910).
- Lévy-Bing, Voisin (Roger) et Durvaux*. — Manifestations nerveuses survenues chez des syphilitiques traités par les injections intraveineuses de salvarsan (Ann. des mal. vén., t. VII, n° 11, nov. 1911).
- Lévy-Bing, Durvaux*. — Les injections intraveineuses d'arsénobenzol d'Ehrlich (Ann. des mal. vén., juillet 1911).
- Lévy-Bing, Durvaux et Dogny*. — Etude du sang chez les syphilitiques traités par le salvarsan (Ann. des mal. vén., t. VII, n° 5, mars 1912).
- Maeke (M.)*. — New-York medical journal, 21 oct. 1911.
- Martinet*. — Presse médicale, 1910, p. 531.
- Martius (R.)*. — Des cas de mort après les injections de salvarsan dans les affections du cœur et des vaisseaux (Munch Med. Woch., t. LVIII, n° 20, 16 mai 1911).
- Massia et Gaté*. — Les accidents cutanés dus aux arsénobenzols (Journal de Médecine de Lyon, t. I, n° 18, 5 oct. 1920).

- Milian.* — Soc. méd. des Hôp., 10 oct. 1919.
— A propos du traitement de la syphilis par les injections sous-cutanées de néosalvarsan (Soc. méd. des Hôp., 3 février 1922).
-- Le traitement préventif et curatif de la crise nitritoïde (Presse médicale, 1921, p. 643).
— Les intolérants au 606 (Soc. fr. de Dermat. et Syphil., 5 déc. 1912).
— Congrès français de Médecine, 1908, p. 47.
Minet (J.). — Les injections novarsénicales sous-cutanées quotidiennes (Soc. méd. des Hôpitaux, 3 déc. 1920).
Mohr. — Les lésions des reins causées par le salvarsan (Mediz. Klinik, 16 avril 1911).
Moore (H.) et Foley. — Réactions graves après l'arsénobenzol (Archives of dermatology and syphilography, t. I, n° 1, janv. 1920).
Obregia (A.) et Carniol (A.). — L'élimination du néosalvarsan par la bile (Réunion biologique de Bucarest, 20 mai 1915).
Pearce (Louise) et Brown (Wade-H.). — Etude chimiopathologique des composés arsenicaux (The journal of experimental medicine, 1^{er} nov. 1915).
Pomaret. — Thèse Doctorat. Paris, 1920.
— Presse médicale, 11 fév. 1922.
— La question de l'arsénoxyde dans les arsénobenzènes (Bulletin médical, t. XXXV, n° 38, 14-17 sept. 1921).
Queyrat. — Soc. méd. des Hôp., 22 avril 1921.
Ravant et Weissenbach. — Soc. méd. des Hôp., 16 déc. 1910.
Sabrazes et Dubourg. — Gaz. hebd. des Sciences médicales de Bordeaux, 25 et 30 juillet 1911.
Salmon. — Soc. de Biol., 16 mars et 13 avril 1907.
Sambuc et Beaujean. — Ulcérations intestinales dans l'arsénicisme chronique consécutif à des injections de néosalvarsan (Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine, t. IV, n° 9, nov. 1913).
Schreiber. — Munch. med. Woch., t. LIX, n° 17, 23 avril 1912.
Schwaer. — Eiwerkurg des Salvarsan auf die Zellingen Elemente des Bluttes (Munch. Med. Woch., 1912, n° 9).
Sicard et Bloch (Marcel). — Réactions hématisques au cours de la cure par l'arsénobenzol (Soc. de Biologie, 24 déc. 1910).
Spillmann. — Les dangers du néosalvarsan (Soc. fr. de Dermat. et Syphil., 5 fév. 1914).
Stuhmer. — Recherches cliniques avec le néosalvarsan (Deutsche Med. Woch., t. XXXVIII, n° 21, 23 mai 1912).
Thévenot et Brissaud. — Congrès fr. de Méd. int. Lyon, oct. 1911.
Tissier (L.). — Soc. de thérapeutique, 7 déc. 1910.
Uhlenluth et Mulzer. — L'inoculation expérimentale de la syphilis chez le lapin (Berlin. Klin. Woch., t. XLVIII, n° 15, avril 1911).
Walterhofer. — Intoxication nerveuse par le 606 (Med. Klin., n° 4).
Weill (Mathieu-Pierre) et Guenot (L.). — De la rénovation sanguine déterminée chez les syphilitiques par le dioxydiaminoarsénobenzol (Presse médicale, 7 janv. 1914).
Wolff et Mulzer. — Le traitement de la syphilis par le néosalvarsan (Munch. Med. Woch., t. LIX, 30 juillet 1912).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	9
HISTORIQUE	12
Salvarsan	15
Corps à chaînes latérales soufrées ou phosphorées	17
Diglucosidedioxydiaminoarsénobenzol	18
ETUDE CHIMIQUE DU DIGLUCOSIDEDIOXYDIAMINOARSÉNOBENZOL	20
ETUDE TOXICOLOGIQUE DU DIGLUCOSIDEDIOXYDIAMINOARSÉNOBENZÈNE	26
Injection intraveineuse	27
Injection sous-cutanée	31
Injection intramusculaire	32
LÉSIONS HISTOLOGIQUES APRÈS INTOXICATION AIGUË PAR LE DIOXYDIAMINOARSÉNOBENZÈNE	34
ACTION DES ARSÉNOBENZÈNES SUR LE SANG	37
Salvarsan et néosalvarsan	37
Action comparée du 914 et du diglucosidedioxydiaminoarsénobenzène	40
a) Hématies	43
b) Leucocytes	45
Modification de la coagulation sanguine	46
CONCLUSIONS	49
BIBLIOGRAPHIE	51

Impr. de la Faculté de médecine, 15, rue Racine, Paris. — 5824-23
